Aus der Inneren Abteilung des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Chefarzt: Professor Dr. med. H. Dennig

Über den Nachweis von Streptokokkeninfektionen als Vorerkrankung des akuten Rheumatismus und der akuten Nephritis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RUTH SCHMID
aus Dortmund

1962

7400

Aus der Inneren Abteilung des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Chefarzt: Professor Dr. med. H. Dennig

Über den Nachweis von Streptokokkeninfektionen als Vorerkrankung des akuten Rheumatismus und der akuten Nephritis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RUTH SCHMID
aus Dortmund

1962

Dekan:	Professor Dr. med. K. BRECHT
1.Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. DENNIG
2.Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. BENNHOLD

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung (Begründung des Themas)	1
Die Diagnose der Streptokokkeninfektion	1
Zur Pathogenese der akuten Polyarthritis	4
Zur Pathogenese der akuten Nephritis	10
Eigene Kasuistik	13
Akute Polyarthritis	14
Akute Nephritis	32
Diskussion	47
Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0004

Über den Nachweis von Streptokokkeninfektionen als Vorerkrankung des akuten Rheumatismus und der akuten Nephritis.

E i n l e i t u n g

Die Frage, in welchem Maß Streptokokkeninfektionen als Vorerkrankung bei akuter Nephritis und akutem Rheumatismus beteiligt sind, hat ihre besondere praktische Bedeutung dadurch erlangt, daß man Streptokokkeninfektionen mit Antibiotika beseitigen kann. Wenn es gelingt, diese Streptokokkeninfektionen durch therapeutische Maßnahmen rechtzeitig unwirksam zu machen, so müßte die Folge ein merkbarer Rückgang der erwähnten Erkrankungen sein. Eine Darstellung der Untersuchungen vor allem amerikanischer Autoren über die Erfolge der antibiotischen Therapie bei Streptokokken-Anginen findet sich bei DENNIG und SCHMID. Danach ist besonders das Penicillin geeignet, durch Beseitigung der Streptokokken die Ansteckungsgefahr für die Umgebung herabzusetzen und besonders Nachkrankheiten wie akute Nephritis und akute Polyarthritis zu verringern. Da andererseits Antibiotika nicht unnötig gegeben werden sollen, ist es wichtig zu erfahren, in welcher Häufigkeit sich Streptokokkeninfektionen bei akuter Nephritis und akuter Polyarthritis nachweisen lassen.

Die Diagnose der Streptokokkeninfektion

Die Diagnose eines kurz vorangegangenen oder noch vorhandenen Streptokokkeninfektes kann gestellt werden:

1. Durch den bakteriologischen Nachweis der Streptokokken.
2. Mit Hilfe serologischer Methoden.

Zu 1.

Die Streptokokken-Erkrankungen laufen meist als Anginen oder als katarrhalische Entzündungen der oberen Luftwege ab, gelegentlich aber auch als Entzündungen des Mittelohres, der Gallenblase, der Appendix, der Harnwege und der Tuben, vielleicht auch einmal als Thrombophlebitis (BROGLIE). Der bakteriologische Nachweis der Streptokokken hängt vor allem von ihrer Lokalisation im Organismus ab, sie sind oft nicht leicht zu finden. Ist der Infekt im Nasen-Rachenraum lokalisiert, so gelingt ihr kultureller Nachweis aus den Abstrichen relativ leicht. Wenn sie aber an schwer zugänglichen Orten sitzen, gelingt der direkte Nachweis selten. Eine weitere Schwierigkeit, der Streptokokken habhaft zu werden, ist dadurch gegeben, daß sie häufig erst 1 bis 3 Wochen nach dem manchmal unbemerkt ablaufenden Infekt gesucht werden, weil erst zu dieser Zeit die Nacherkrankungen auftreten; dann sind aber die Streptokokken oft nicht mehr vorhanden.
Überdies ist die Identifizierung der Erreger noch abhängig von bakteriologischen Untersuchungsmethoden und der Entnahmetechnik. Auch kann die Bakterienflora als Folge einer bereits begonnenen antibiotischen Behandlung zerstört worden sein. Ein negativer Abstrichbefund berechtigt also nicht, eine vorausgegangene oder noch vorhandene Streptokokkeninfektion abzulehnen.

Zu 2.

Eine Streptokokkeninfektion kann außer durch den bakteriologischen Befund noch durch den serologischen Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen Streptokokkenantigene gesichert werden. Die Streptokokken produzieren Enzyme, die als Antigene wirksam sind. Von ihnen interessieren für die vorliegende Fragestellung Streptolysin-O, Streptokinase und Hyaluronidase. Sie veranlassen den Organismus zur Bildung von Antikörpern, die als Antistreptolysin-O (ASL-O), Antistreptokinase und Antihyaluronidase bezeichnet werden. Von diesen drei Antikörpern wird das Antistreptolysin-O am

häufigsten bestimmt, da das Substrat für dieses Ferment, nämlich Hammelblutkörperchen, leicht zu beschaffen ist. Substrate für die Hyaluronidase und Streptokinase (Hyaluronsäure aus Nabelschnüren, Streptokinase aus Fibrinogen-Plasminogen- Thrombin-System) sind umständlich zu gewinnen. TODD hatte bereits 1932 eine Methode zur Titration des Antistreptolysins entwickelt. Zur Ermittlung des Ausmaßes der Antistreptolysinreaktion, die in Form einer Komplementbindungsreaktion abläuft, läßt man bei der Bestimmung des Patienten-Serums ein Standardserum mitlaufen. Es wird eine Verdünnungsreihe des mit Streptolysin-O Reagens versetzten Serums mit dem Koeffizienten 2 hergestellt, Hammelblutkörperchenausschwemmung dazu gegeben und die Haemolyse abgelesen. Die Haemolyse tritt dann ein, wenn bei einer bestimmten Serumverdünnung kein Antistreptolysin zur Bindung des Streptolysins mehr vorhanden ist. Da die Verdünnung des Standardserums, bei der die Hammelerythrozyten haemolysiert werden, immer einen Antistreptolysin-O-Gehalt von 10 E/ml aufweist, läßt sich der Gehalt im Patientenserum leicht berechnen.

Schwierig ist die Bewertung des Antistreptolysintiters. Seine Höhe ist schon beim Gesunden von verschiedenen Faktoren abhängig, so z.B. vom Alter des Patienten und auch von der geographischen Lage.

Das Neugeborene hat zunächst einen ebenso hohen Antistreptolysin-O-Titer wie die Mutter. Er fällt im ersten halben Jahr ab und steigt dann durch zahlreiche im einzelnen nicht faßbare Streptokokkeninfektionen bis etwa zum 20. Lebensjahr an. Nach dem 50. Lebensjahr sinkt er wieder (SCHUPP). Damit könnte eine enge Beziehung zu der je nach Alter unterschiedlichen Immunitätslage vermutet werden. Die akute Polyarthritis ist ja auch vorwiegend eine Erkrankung des Jugendalters. Manifestationen vor dem 4. und nach dem 40. Lebensjahr sind selten (BROGLIE).

In nördlichen Breiten werden bei Gesunden höhere Antistreptolysin-O-Normaltiter als in südlichen Gegenden gefunden. COBURN und PAULI stellten fest, daß die durchschnittlichen Normaltiter mit der geographischen Breite zunehmen. Entsprechend verhalten sich die bakteriologischen Befunde. Je näher dem Äquator, um so seltener werden A-Streptokokken im Rachenabstrich gefunden. DORTMANN und KÜSTER berichten, daß für Amerika und die nordischen Länder als obere Normgrenze des ASL-O-Titers 300 bis 350 E/ml angesehen werden, für Norddeutschland 250 E/ml und für Mitteldeutschland 200 E/ml. Wir haben deshalb für unsere Untersuchungen 200 E/ml als Grenzwert angesehen. Allerdings überschreiten gelegentlich die Titer Gesunder diesen Normalbereich.

Beim Kranken ist der Antistreptolysin-O-Titer vom Stadium der Infektion abhängig. Bei einem Streptokokkeninfekt steigt der Antikörper-Titer frühestens nach 10 - 14 Tagen an. Nach 4 - 6 Wochen erreicht er seinen Maximalwert und fällt dann über mehrere Wochen hinweg langsam ab (SCHUPP u.a.). Hohe Titer werden bis zu 6 Monaten nach Krankheitsbeginn noch beobachtet (CHRIST, COBURN & PAULI). Die Titer werden frühestens nach 8 - 9 Wochen wieder normal. Eine einmalige Bestimmung des Titers ist daher nur bedingt verwertbar. Wichtig für die Beurteilung der Aktivität des Geschehens ist die mehrfache Kontrolle, die uns die Immunitätslage im Organismus aufzeigt. Zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und der Höhe des Antistreptolysintiters sollen keine Beziehungen bestehen.

Zur Pathogenese der akuten Polyarthritis

Der Begriff Rheimatismus stammt aus dem klassischen Altertum mit seiner humoralpathologischen Betrachtungsweise. Danach fließen krankmachende Säfte vom Gehirn herab, verteilen sich in inneren Organen, Sehnen und Gelenken und führen zu hin und her ziehenden Schmerzen. BOUILLAUD faßte erst-

mals 1835 den akuten Gelenkrheumatismus und die Carditis rheumatica in ein Krankheitsbild zusammen. 1904 entdeckte ASCHOFF als wichtigstes Kennzeichen für den Rheumatismus das rheumatische Granulom, das sich von Bindegewebselementen ableitet und im allgemeinen im Zentrum eine Nekrose mit Riesenzellen aufweist. Die von ASCHOFF u.a. vertretene Ansicht, der akute Gelenkrheumatismus sei eine durch spezifische Erreger hervorgerufene Infektionskrankheit, ist überwiegend wieder verlassen, da sich keine Erreger im Blut und in den Gelenken finden ließen.WEINTRAUD stellte 1912 als erster den Rheumatismus dar als eine Anaphylaxiereaktion des Organismus auf bakterielle Gifte, die von Anginen her eingeschwemmt werden sollen. Nachdem RÖSSLE beim Kontakt artfremden Eiweißes mit menschlichem und tierischem Gewebe den Hyperergiemechanismus entdeckt hatte, gelang es KLINGE, im Mesenchym allergisierter Tiere durch Seruminjektionen rheumatische Granulome hervorzurufen. Durch Eindringen von Antigenen, vor allem Streptokokkenantigenen, war es im mesenchymalen Gewebe besonders an Herzklappen, Gefäßen und Gelenken zu Antikörperreaktionen gekommen, die allergisch-hyperergische Entzündungen zur Folge hatten.

Heute wird diese Meinung von RÖSSLE und KLINGE fast allgemein geteilt, die eine allergisch-hyperergische Reaktionslage des Organismus als Voraussetzung für die Manifestation eines Rheumatismus ansehen. Die Umwandlung der Reaktionslage kommt durch wiederholte Streptokokkeninfektion, vor allem der Halsorgane, zustande. Mit jedem neuen Infekt wird der Antigenspiegel hochgetrieben, und es ist eine Frage der zeitlichen Aufeinanderfolge, des Alters des Patienten, der konstitutionellen Disposition und altersbedingten hormonalen Situation, ob diese Sensibilisierung zu einem Krankheitsausbruch führt oder nicht. Das Auftreten eines Rheumatismus bringt eine bestimmte Abwehrlage des Körpers gegen Streptokokken zum Ausdruck. Vor dem 4. Lebensjahr sind fast nie rheumatische Erkrankungen festzustellen, da die Antikörperreaktion bei Kleinkindern im Anschluß an ihre ersten Streptokokkeninfektionen gering ist. Meist erkranken Kinder im Schul-

alter, da bis dahin eine genügende Sensibilisierung stattgefunden haben kann, ohne daß die Kinder schon gegen sämtliche der über 40 verschiedenen Typen von Streptokokken, die nach LANCEFIELD serologisch in die Gruppe A gehören, immun sind. Mit zunehmendem Alter sinkt die Häufigkeit des akuten Rheumatismus wieder (F.SCHMID, RANTZ).

Beim Auftreten eines akuten Gelenkrheumatismus kann der Beweis für eine vorausgegangene Sensibilisierung durch Streptokokkentoxine durch das Vorhandensein von Antikörpern im Serum erbracht werden. STOLLERMANN wies bei 80 % der an akuter Polyarthritis und Rückfällen erkrankten Patienten eine Vermehrung des Antistreptolysins nach. Wenn zur Verbesserung der diagnostischen Ergebnisse im gleichen Serum auch die Antistreptokinase- und Antihyaluronidase-Titer bestimmt wurden, so zeigte sich in 95 % eine Erhöhung wenigstens eines dieser Antikörper. Auch CHRIST bestimmte alle drei Antikörper und erbrachte den serologischen Nachweis für einen kurz vorausgegangenen Streptokokkeninfekt in 84 % der Fälle. Während der akuten Phase eines Gelenkrheumatismus fand er bei 50 - 60 % seiner untersuchten Patienten auch A-Streptokokken im Rachenabstrich. In den Vereinigten Staaten wurden während des 2. Weltkrieges von COBURN & YOUNG Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Streptokokkeninfektionen und akuter Polyarthritis an Marinesoldaten vorgenommen. In jedem Kriegsjahr wurde ein Anstieg der Streptokokkeninfekte von einem Minimum im August bis zu einem Gipfel am Ende der Wintermonate festgestellt. Die folgenden rheumatischen Erkrankungen erreichten ihre Spitze einen Monat später. In Farragut, Idaho, waren bei 86 % der Erkrankungen an rheumatischem Fieber verschiedene Typen von haemolytischen A-Streptokokken nachweisbar.

RAMMELKAMP und Mitarbeiter machten nach dem 2. Weltkrieg 3 Jahre lang Studien an Luftwaffensoldaten mit Tonsillitis und Pharyngitis, bei denen haemolytische A-Streptokokken isoliert werden konnten. Niemand erhielt eine antibiotische Therapie. Nach dem Infekt wurde über 35 Tage beobachtet, ob

sich rheumatisches Fieber entwickelte. Ein späteres Auftreten wurde nicht mehr in die Untersuchungen einbezogen, da diese Patienten häufig inzwischen einen erneuten Streptokokkeninfekt durchgemacht hatten. Ein akuter Rheumatismus als Nacherkrankung eines Racheninfektes zeigte sich in den verschiedenen Jahren in 1,6 bis 3,9 % der Fälle. STETSON fand bei seinen Untersuchungen unter 1 954 mit streptokokkenbedingter Tonsillitis oder Pharyngitis Erkrankten in 65 Fällen = 2,9 % einen nachfolgenden akuten Rheumatismus.

Es ist ersichtlich, daß zwar nicht jedem A-Streptokokkeninfekt zwangsläufig eine akute Polyarthritis folgen muß. Sooft sie aber auftritt, sind haemolytische Streptokokken der Gruppe A dafür verantwortlich zu machen. Daher sollte bei jeder Streptokokkenangina und spätestens am Beginn jeder rheumatischen Erkrankung therapeutisch die Vernichtung der Streptokokken angestrebt werden. Wie CATANZARO berichtete, sind dazu Sulfonamide nicht geeignet, sondern vor allem frühzeitig verabreichtes Penicillin. Der Autor untersuchte 2 Patientengruppen mit Halsinfekten. Die eine erhielt etwa zur Hälfte eine Penicillinbehandlung, die andere Hälfte blieb ohne Therapie. Bei der 2.Gruppe wurde einem Teil Penicillin und dem anderen ein Sulfonamid, das Sulfadiacin, verabreicht. Die Resultate zeigt folgende Übersicht:

A-Strepto-kokken	Patienten ohne Behandlung	Patienten mit Penicillin	Patienten mit Sulfonamid	Patienten mit Penicillin
anfangs	211	209	223	193
nach 9 Tagen	95 %	96 %	71 %	92 %
nach 13 Tagen	96 %	2 %	88 %	2 %
nach 21 Tagen	85 %	11 %	81 %	2 %
nach 35 Tagen	64 %	11 %	59 %	2 %
rheumatisches Fieber	12 Fälle	7 Fälle	14 Fälle	5 Fälle

Es ergab sich, daß das Sulfonamid das Streptokokkenwachstum nur wenig beeinträchtigt und eine Nacherkrankung an rheumatischem Fieber nicht verhindern kann. Die Penicillin-Behandlung soll beginnen, sobald die Infektion entdeckt ist. Aber selbst, wenn erst am 9. Tag einer Angina Penicillin gegeben wird, können noch zu dieser Zeit Streptokokken-Komplikationen vermieden werden, obschon dann auf die bereits stattgefundene Antikörperreaktion kein Einfluß mehr gewonnen werden kann (BROCH, STOLLERMANN).

WANNAMAKER und Mitarbeiter stellten 1951 Untersuchungen im Luftwaffenstützpunkt Warren in Wyoming an Soldaten an, die an Racheninfekten erkrankt waren. Die eine Hälfte, 1 178 Patienten, erhielten je 1,2 Mill. E Penicillin, die andere Hälfte, 1 162 Patienten, blieb unbehandelt und diente der Kontrolle. Im Rachenabstrich fanden sich bei der Aufnahmeuntersuchung bei den zu behandelnden Patienten zu 71,9 % haemolytische Streptokokken der Gruppe A; bei der Nachuntersuchung nach Penicillingabe waren es noch 20,3 %.

In der Kontrollgruppe ließen sich zu Anfang bei 74,7 %, durch die Nachuntersuchung bei 50,8 % der Patienten Erreger nachweisen. Von den mit Penicillin Behandelten trat bei 10, bei den Unbehandelten bei 42 Personen ein akuter Gelenkrheumatismus auf. DENNY und Mitarbeiter machten ähnliche Versuche. Sie behandelten 798 Patienten, bei denen in 78,3 % haemolytische Streptokokken gefunden wurden, mit Penicillin. Unbehandelt blieben 804 Patienten, die zu 81,7 % haemolytische Streptokokken aufwiesen. Bei der Rachenabstrichkontrolle ließen sich bei den Behandelten in 13,1 %, bei den Unbehandelten aber noch in 52,7 % der Fälle Erreger nachweisen. Von den 798 Behandelten erkrankten 2 an akutem Rheumatismus, von den 804 Unbehandelten waren es 17. DESSNY berichtete, daß von 798 Soldaten, denen prophylaktisch Penicillin gegeben worden war, niemand erkrankte. Bei 814 der Kontrollgruppe traten 17 mal Streptokokkeninfekte des Rachenraumes und 2 mal Polyarthritiden auf. EVANS fand bei 155 Kindern, denen er zur Prophylaxe Penicillin gegeben hatte, nur 1 mal einen Streptokokkeninfekt, dagegen bei 145 unbehandelten 7 mal. Damit war festgestellt, daß unter Penicillinmedikation Streptokokken vernichtet und Nachkrankheiten vermindert werden können. Eine ausführliche Darstellung der Erfolge der Penicillintherapie bei Anginen findet sich bei S.SCHMID.

Die akute Polyarthritis neigt ausgesprochen zu Recidiven. Am höchsten liegt die Rückfallquote in den ersten 3 Jahren nach der Erstmanifestation. Auch in den folgenden 2 Jahren bleibt sie noch relativ hoch und verringert sich dann allmählich. Es ist daher von großer Bedeutung, eine Rheumaprophylaxe zu betreiben. Dazu bestehen vor allem 2 wirksame Wege. Entweder sollten Personen, die einen akuten Rheumatismus durchgemacht haben, unter fortdauernder Penicillinmedikation zur Verhinderung neuer Streptokokkeninfektionen stehen oder kann die sofortige ausreichende antibiotische Therapie beim Auftreten von Streptokokkenanginen rheumatische Nacherkrankungen vermindern. Auf Empfehlung der American Heart Association von 1955 durch JONES und Mitarbeiter sollte jede

Streptokokkenangina mit Penicillindosen behandelt werden, die über mindestens 10 Tage einen wirksamen Blutspiegel von 0,02 bis 0,04 E/ccm aufrecht erhalten. Eine Injektion von 600 000 bis 900 000 E Benzathin-Penicillin, einem Depot-Penicillin, garantiert etwa für 12 Tage den notwendigen Blutspiegel. Falls eine Penicillinallergie besteht, ist von den übrigen Antibiotika noch das Erythromycin geeignet, Streptokokken zu eliminieren.

Zur Pathogenese der akuten Nephritis.

Die Tatsache, daß zwischen der Streptokokkeninfektion (Angina etc. siehe oben) und dem Auftreten einer nachfolgenden akuten Nephritis ein freies Intervall von etwa 1 bis 3 Wochen liegt und Streptokokken weder in den veränderten Glomeruli noch im Urin jemals nachweisbar sind, läßt pathogenetisch an denselben allergischen Mechanismus wie bei der akuten Polyarthritis denken. Diese Auffassung wurde schon von SCHICK 1907 und PIRQUET 1910 vertreten und durch Versuche von MASUGI bewiesen. Er immunisierte Enten gegen Kaninchennieren, indem er ihnen Kaninchen-Nierenbrei injizierte; durch Injektion des nierenantikörperhaltigen Entenserums erzielte er dann bei Kaninchen eine Nephritis, die zweifellos allergisch durch Antigen-Antikörperreaktion bedingt war. Später stimmten auch KAY, CAVELTI & CAVELTI dieser Allergie-Hypothese zu. Ebenfalls schlossen sich SCHWENTKER und COMPLOIER auf Grund ihrer Untersuchungen dieser Ansicht an. Sie hatten Kaninchen mit Streptokokkentoxin versetzte Nierenemulsion eingespritzt und mit Serumtestungen festgestellt, daß diese als Antigen wirkte. Daraufhin galt ihr Interesse der Frage, ob sich im Verlauf einer Streptokokkeninfektion im menschlichen Körper Nierenantikörper ("Antikidny-Antibodies") entwickelten. Seren von 40 Patienten mit Scharlacherkrankung wurden durch Komplementbindungsreaktionen gegen Kaninchennieren als Antigene getestet. Zur Kontrolle wurden 29 Personen ohne Streptokokkeninfek-

tion dem gleichen Test unterzogen. 37 von 40 Scharlach-Patienten (92 %) zeigten Antikörperreaktionen. Im Gegensatz dazu waren es nur 3 von 29 nicht an Streptokokkeninfektion erkrankten Personen.

Auch LÖHLEIN, ADDIS und LONGCOPE sahen die akute Nephritis als eine allergische Reaktion auf Streptokokkenansiedelung an. Zudem spricht das Auftreten von akuter Nephritis bei Asthmatikern, bei Nahrungs- und Arzneimittelallergien für ein allergisches Geschehen (EHRSTRÖM, ALLEN). Nach BÜCHNER sollen die Antikörper an die Glomerulusmembran absorbiert werden und dort allergisch-hyperergische Reaktionen auslösen, wodurch eine Autosensibilisierung zustande kommt.

SEEGAL wies mit der Bestimmung des Antistreptolysin-Titers bei den Fällen mit akuter Nephritis in 94 % eine Streptokokkeninfektion nach. VINOGRADOV und JARESKO untersuchten das Serum von 75 Patienten mit akuter Nephritis auf Antikörper gegen Hyaluronidase und Streptolysine. Bei 68 war der Antistreptolysintiter, bei 49 der Antihyaluronidasetiter erhöht. Streptokokkeninfekte ließen sich hauptsächlich als Angina oder chronische Tonsillitis nachweisen. CHRIST ermittelte bei der Bestimmung aller 3 Antikörper in 84 % der Fälle erhöhte Titer.

RAMMELKAMP und WEAVER fanden bei der Unterteilung der A-Streptokokken aus dem Rachenabstrich von mehr als 40 serologisch unterschiedlichen Typen, daß nicht alle A-Streptokokken, sondern vornehmlich die vom Typ 12 Nierenschädigungen zur Folge haben. An 2. Stelle steht der Typ 4. Auch WERTHEIM und Mitarbeiter stellten bei der Typisierung der haemolytischen Streptokokken, die sie im Rachenabstrich von Patienten mit akuter Nephritis gefunden hatten, hauptsächlich den Typ 12 fest. REUBI konnte diese Resultate ebenfalls bestätigen. Einer Racheninfektion mit A-Streptokokken vom Typ 12 bzw. Typ 4 muß natürlich nicht unbedingt eine akute Nephritis folgen. RAMMELKAMP und WEAVER sahen bei 68 durch Typ 12 bedingten Pharyngitiden nur eine Nephritis-Nacherkrankung.

BREESE berichtete, daß 1 000 Streptokokkeninfekten der oberen Luftwege 5 mal Nephritiden nachfolgten. Liegt aber eine Nephritis bereits vor, dann kommt dafür in erster Linie eine Infektion mit A-Streptokokken vom Typ 12 oder 4 in Frage Möglicherweise hinterläßt die Infektion mit diesen "nephritogenen" Stämmen eine typenspezifische Immunität, die vor einer Zweiterkrankung durch denselben Typ weitgehend schützt Auch FEINSTEIN und Mitarbeiter sind der Ansicht, daß Rückfälle der akuten Nephritis nicht mehr durch dieselben Streptokokken in Betracht kommen und daher eine weitere antibiotische Prophylaxe nutzlos sei.

Seit man weiß, daß die haemolytischen Streptokokken eine wesentliche Rolle nicht nur für die Entstehung einer akuten Polyarthritis, sondern auch einer akuten Nephritis spielen, wird die antibiotische Therapie jedes Streptokokkeninfektes gefordert. Die beste Wirkung auf A-Streptokokken, vor allem vom Typ 12, entwickelt Penicillin. Besonders eindrucksvoll hat sich diese Wirkung wohl bei der Scharlach-Erkrankung gezeigt. REUBI berichtete, daß an der Medizinischen Universitäts-Klinik Bern alle Scharlachfälle während 10 bis 15 Tagen mit 100 000 bis 600 000 E Penicillin/Tag behandelt wurden. In der überblickten Zeitspanne von 1948 bis 1954 trat kein einziger Fall von Nephritis als Nacherkrankung auf. Auch KERPEL-FRONIUS und Mitarbeiter beschrieben die Penicillinwirkung bei Scharlach-Patienten. Sie behandelten 507 Fälle mit Penicillin, 545 mit Sulfonamiden und 1 179 nur symptomatisch. Von den mit Penicillin behandelten erkrankte keiner an Nephritis, von den mit Sulfonamiden behandelten entwickelte sich in 1,1 %, bei den symptomatisch behandelten in 1,57 % eine Nephritis. STETSON stellte Untersuchungen bei Angehörigen der amerikanischen Marine an, die mit einer Streptokokken-Pharyngitis erkrankt waren. Von 108 Patienten ohne antibiotische Therapie bekamen 12 eine postinfektiöse Nephritis. Von 44 mit Penicillin behandelten waren es 2. RAMMELKAMP fand bei nicht behandelten Streptokokkeninfekten in 11 % eine Nephritis-Nacherkrankung; unter Penicillingaben trat diese Komplikation nur in 4,5 % der Fälle auf.

Um die Spätkomplikationen, den akuten Rheumatismus und die akute Nephritis nach Streptokokkeninfektionen zu verhüten, raten auf Grund dieser Erwägungen auch DENNIG und S. SCHMID, jede streptokokkenbedingte Angina möglichst früh mit Penicillin anzugehen. Dieser Forderung widersprachen HÖRING und HOPPE, die nach ihren klinischen Erfahrungen keinen signifikanten Einfluß des Penicillins auf den Verlauf der Anginen und auf die Komplikationen sahen. Sie beobachteten die Patienten jedoch nur bis zum 10. Krankheitstag und entließen sie dann, wenn sich bis dahin keine Nacherkrankungen einstellten. Um das Auftreten eines akuten Rheumatismus oder einer akuten Nephritis festzustellen, kommt es aber gerade auf die Untersuchung in den folgenden 4 Wochen nach dem Streptokokkeninfekt an. HÖRING vertrat den Standpunkt, die Ergebnisse der amerikanischen Autoren, über die DENNIG und SCHMID berichteten, würden auf Verhältnissen beruhen, die für unsere nicht zutreffen. Es soll deshalb in dieser Arbeit untersucht werden, in welchem Maß Streptokokkeninfekte am eigenen Krankengut bei Patienten mit akuter Polyarthritis und akuter Nephritis nachweisbar waren.

Eigene Kasuistik

Es interessiert nun, in welcher Häufigkeit am Karl-Olga-Krankenhaus in Stuttgart bei den Erkrankungen an akuter Polyarthritis und akuter Nephritis, die innerhalb eines Jahres (1960) behandelt wurden.der Nachweis einer vorangegangenen Streptokokkeninfektion möglich war. Es wurden jeweils Rachenabstriche zum bakteriologischen Nachweis verwendet. Zum serologischen Nachweis wurde der Antistreptolysin-O-Titer bestimmt. Als obere Grenze der Norm galten 200 E/ml. Die bakteriologischen und serologischen Untersuchungen wurden im bakteriologischen Laboratorium des Gesundheitsamtes Stuttgart ausgeführt. Für die Antistreptolysinbestimmung wurde dort das Streptolysin-O-Reagens der Behring-Werke benutzt.

Akute Polyarthritis

Es kamen 14 Patienten mit akuter Polyarthritis zur Untersuchung. Dabei wurden gefunden:

9 mal nur erhöhte Antistreptolysin-O-Titer

1 mal nur haemolytische A-Streptokokken im Rachenabstrich

1 mal erhöhter Antistreptolysin-O-Titer und haemolytische A-Streptokokken

3 mal war kein Streptokokkeninfekt nachweisbar.

2 Personen hatten neben einer akuten Polyarthritis ein Erythema nodosum.

Fall 1

Nachdem H.B., eine 34 Jahre alte Patientin, eine Woche lang zunehmende Schmerzen in beiden Hand-, Fuß- und Kniegelenken hatte, wurde sie stationär eingewiesen. An einen vorherigen Racheninfekt erinnerte sich die Patientin nicht. Das linke Handgelenk und der Unterarm waren teigig geschwollen und gerötet mit sehr schmerzhafter Bewegungseinschränkung. Die übrigen befallenen Gelenke zeigten leichtere Schwellunger und geringeren Bewegungsschmerz. Anfangs bestanden Temperaturen bis 40° C. Die Blutsenkung war auf 100/130 mm beschleunigt. Es fand sich eine hypochrome Anaemie, das weiße Blutbild war unauffällig.

Unter abwechselnder Behandlung mit Pyramidon, Butazolidin und Salizylamid entfieberte die Patientin nach einer Woche. Die Blutsenkung war mit 80/115 mm zunächst noch hoch. Die entzündlichen Gelenkerscheinungen bildeten sich allmählich zurück. Nach 5 weiteren Wochen war die Patientin bis auf leichte Schmerzen im linken Hand- und Ellbogengelenk weitgehend beschwerdefrei. Die Blutsenkung war mit 15/32 mm nun deutlich zurückgegangen. Unter Kobalt-Ferrlecit-Medikation normalisierte sich das Blutbild.

Bei der Entlassung nach 11-wöchiger Behandlung war keine

schmerzhafte Bewegungseinschränkung mehr festzustellen.

Die Untersuchungen des Rachenabstriches und Antistreptolysin-O-Titers im Serum ergaben folgendes:

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 19.7.60	ø	121,6	
19. - 25.7.60			3 x 1 Mill. E Mega-cillin
29.7.60		243,2	
2.9.60	ø	60,8	
12.9.60	ø	60,8	
Entlassung: 4.10.60			

Im Rachenabstrich wuchsen bei 3-maliger Untersuchung keine haemolytischen A-Streptokokken. Der Antistreptolysin-O-Titer lag zunächst mit 121,6 E/ml im Bereich der Norm. Vorsorglich wurden gleich im Abstand von 3 Tagen 3 mal je 1 Mill. E Megacillin, ein etwa über 3 Tage wirksames Depot-Penicillin gegeben. Die zweite Antistreptolysin-Kontrolle nach 10 Tagen zeigte einen bereits pathologischen Titeranstieg auf 243,2 E/ml. Bei 2 weiteren Serumuntersuchungen nach 5 und 7 Wochen war er wieder mit 60,8 E/ml normal.

Fall 2

G.B., eine 49 Jahre alte Patientin,kam zur Aufnahme mit einem akuten Schub einer seit 3 Jahren bestehenden chronischen Polyarthritis. In der Anamnese bot sich kein Anhalt für eine

durchgemachte Angina. Mit Ausnahme der Fuß- und Zehengelenke waren alle Gelenke schmerzhaft mit eingeschränkter Beweglichkeit. An den Fingergelenken zeigten sich erhebliche Schwellungen. Ein vollständiger Faustschluß war nicht möglich. Beide Kniegelenke waren leicht deformiert. Temperatur und Blutsenkung waren unauffällig. Unter Kontrolle des weißen Blutbildes wurde 1 1/2 Wochen mit Butazolidin behandelt. Anfangs gab die Patientin eine Besserung ihrer Beschwerden an, objektiv wurde auch die Beweglichkeit der Gelenke besser. Nach 2 Wochen kam es jedoch wieder zu einer Verschlechterung, worauf über 16 Tage Prednison gegeben wurde. Bei der Entlassung 1 Monat später waren alle Gelenke frei beweglich und die Patientin nahezu beschwerdefrei.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 11.11.60			
12.11.60	ø	60,8	
23.11.60		40,0	1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
5.12.60		426,6	
Entlassung: 22.12.60			

Im Rachenabstrich ließen sich keine haemolytischen A-Streptokokken nachweisen. Der Antistreptolysin-O-Gehalt war zu Anfang nicht vermehrt. Es wurden dennoch intramuskulär 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin verabreicht, das eine etwa 14-tägige Depot-Wirkung hat. Nach 3 Wochen stieg der Antistreptolysin-O-Titer auf 426,6 E/ml an. Damit war eine Streptokokkenbeteiligung bestätigt.

Fall 3

Bei E.J., einem 37-jährigen Patienten, handelte es sich um eine akute Polyarthritis. Nach seiner Erinnerung ging keine Racheninfektion voraus. Seit 8 Wochen vor der Einweisung klagte er über brennende Schmerzen in beiden Kniegelenken, die aber gut beweglich waren. Temperatur und Blutsenkung normal. Es wurde mit Butazolidin und Irgapyrin im Wechsel behandelt. Die Gelenkbeschwerden besserten sich während der 6-wöchigen stationären Behandlung langsam.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 24.10.60		243,2	
25.10.60	ø		
2.11.60		486,4	
5.11.60	ø		
5. - 17.11.60			5 x 1 Mill. E Megacillin
10.11.60		972,8	
23.11.60	ø		1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
1.12.60		853,3	
Entlassung: 3.12.60			

Es wurden keine haemolytischen A-Streptokokken im Rachenabstrich gefunden. Der Antistreptolysin-O-Titer war gleich mit 243,2 E/ml erhöht und stieg nach 1 Woche auf 486,4 E/ml

an. Im Abstand von 3 Tagen wurde 5 x 1 Mill. E Megacillin verabreicht. Der Antistreptolysin-O-Gehalt war inzwischen auf 972,8 E/ml angestiegen. 1 Woche nach der letzten Megacillininjektion wurde mit 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin ein ausreichender Penicillinspiegel aufrecht erhalten. Bei der Kontrolle des Antistreptolysin-Titers nach einer weiteren Woche war er auf 853,3 E/ml zurückgegangen.

Fall 4

M.R., eine 40 Jahre alte Patientin, war an akuter Polyarthritis erkrankt, die ihr bereits 10 Tage vor der Aufnahme Schmerzen in beiden Schulter-, Ellbogen-, Hand- und Fingergelenken bereitete. Einen vorherigen Racheninfekt hatte sie nicht beobachtet. Die befallenen Gelenke waren schmerzhaft geschwollen, gerötet und in ihrer Beweglichkeit beeinträchtigt. Die Blutsenkung war mit 12/60 mm beschleunigt. Es traten immer wieder subfebrile Temperaturen auf, die erst am Ende der zweimonatigen stationären Behandlung zurückgingen. Die Blutsenkung blieb erhöht. Unter Predn son und Butazilidinmedikation trat innerhalb der ersten 4 Wochen allmähliche Schmerzlinderung ein; die Schwellung und Rötung der Gelenke ging zurück und die Beweglichkeit wurde besser. Nach weiteren 4 Wochen konnte die Patientin völlig beschwerdefrei entlassen werden.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 15.6.60			
16.6.60	ø	249,0	
16.6.-10.7.60			9 mal 1 Mill. E Megacillin

25.6.60		15,6	
Entlassung: 12.8.60			

Der Rachenabstrich wies keine haemolytischen A-Streptokokken auf. Der Antistreptolysin-O-Gehalt betrug bei der ersten Untersuchung 249,0 E/ml. 9 Tage später war er auf 15,6 E/ml gesunken. Es wurden 9 mal im Abstand von 3 Tagen je Mill. E. Megacillin verabreicht.

Fall 5

G.M., eine 57-jährige Patientin, gab zur Anamnese häufige Anginen mit hohem Fieber an. An den Zeitpunkt der letzten konnte sie sich nicht mehr erinnern. Sie klagte, daß sie etwa 9 Monate vor der Aufnahme Gelenkbeschwerden in den oberen Extremitäten und häufig wiederkehrende Halsschmerzen gehabt habe. Jetzt traten vor 2 Tagen Temperaturen um 38,5° C und schmerzhafte Bewegungseinschränkungen der linken Schulter, beider Hand-, Ellenbogen- und mehrerer Fingergelenke auf. Bei der Einweisung waren die Fingergelenke gerötet und geschwollen. Die anfänglichen Temperaturen um 37,8° C waren nach 1 Woche zurückgegangen. Die Tonsillen waren vernarbt. Auf Druck entleerten sich Eiterpfröpfe. Die Blutsenkung betrug 30/65 mm. Da es unter Butazolidin bzw. Irgapyrin nach 6 Wochen nicht zur Beschwerdefreiheit kam, gaben wir 14 Tage lang Urbason, die Schmerzen ließen darauf nach. Nach Absetzen der Urbasonmedikation traten erneut Gelenkbeschwerden auf. Die Patientin wurde deshalb auf täglich 1 Tablette = 4 mg Urbason eingestellt und nach 11-wöchigem Krankenhausaufenthalt schmerzfrei entlassen. Die Blutsenkung blieb bis zum Schluß mit 20,45 mm beschleunigt.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 22.11.60			
23.11.60	Ø	320,0	
25.11.60	Ø		1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
3.12.60	Ø	160,0	
8.12.60	Ø		1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
14. 1.61			1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
30. 1.61			1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
Entlassung: 7. 2.61			

In 4 Rachenabstrichen wuchsen keine haemolytischen A-Streptokokken. Der Antistreptolysin-O-Gehalt war bei der Aufnahme mit 320,0 E/ml vermehrt. Es wurden 1,2 Mill E Benzathin-Penicillin gegeben. Der Titer war 10 Tage nach der Erstuntersuchung auf 160,0 E/ml heruntergegangen. Die Patientin erhielt prophylaktisch noch 3 weitere Injektionen des Depot-Penicillins.

Fall 6

L.H., eine 16 Jahre alte Patientin, hatte des öfteren Halsentzündungen gehabt (letztes Auftreten nicht mehr bekannt) und bemerkte 4 Wochen vor der Einweisung Schwellungen im Bereich des rechten Fuß- und Handgelenkes. Schmerzen und

Bewegungseinschränkung waren nicht vorhanden. Sie kam mit Temperaturen um 38° C zur Aufnahme. Blutsenkung normal. Der Rachenring war unauffällig. Da die Patientin keine Schmerzen hatte, verzichteten wir auf Antirheumatika und behandelten mit Bettruhe und Penicillin. Nach 10 Tagen waren die Temperaturen zurückgegangen und die Schwellungen weitgehend abgeklungen; bei der Entlassung nach weiteren 3 Wochen waren sie völlig verschwunden.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 28.11.60			
29.11.60	Ø	213,3	
2.12.60	Ø		1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
10.12.60		13,3	
16.12.60	Ø		
Entlassung: 21.12.60			

Der Antistreptolysin-O-Titer war mit 213,3 E/ml gering erhöht. Es wurden 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin verabreicht. Bei der Kontrolluntersuchung war der Titer auf 13,3 E/ml abgefallen; im Rachenabstrich wurden keine haemolytischen Streptokokken gefunden.

Fall 7

M.H., eine 35-jährige Patientin, erkrankte 5 Wochen vor der stationären Aufnahme an einer "Erkältung" mit Temperaturen um 38° C, die über 14 Tage anhielten. Danach bemerkte

sie Müdigkeit und Schmerzen in den großen Gelenken. Der Hausarzt stellte eine hohe Blutsenkung fest und gab insgesamt 80 Tabletten Urbason (= 320 mg), worauf die Gelenkschmerzen weitgehend zurückgingen.

Jetzt zeigte sich noch ein geringer Bewegungsschmerz am linken Schulter-, Ellbogen- und Handgelenk. Die anfänglichen Temperaturen bis 38,2 Grad wurden nach 3 Tagen normal. Auf Butazolidingabe verschwanden die Beschwerden vollständig. Nachdem Butazolidin abgesetzt worden war, stieg die Blutsenkung auf 25/50 mm, und die Gelenke wurden wieder schmerzhaft. Deshalb wurde erneut Butazolidin verabreicht. Nach 8-wöchiger Behandlung war die Patientin ganz schmerzfrei, in den letzten 8 Tagen auch ohne Butazolidin. Die Blutsenkung war auf 9/18 mm zurückgegangen.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 26.10.60			
27.10.60	Ø	320,0	
3.11.60			1 Mill. E Megacillin
9.11.60	Ø	80,0	
Entlassung: 19.12.60			

Im Rachenabstrich ließen sich keine haemolytischen A-Streptokokken nachweisen. Der Antistreptolysin-O-Titer betrug zunächst 320,0 E/ml; 2 Wochen darauf war er auf 80,0 E/ml gesunken. Da nach der Injektion von 1 Mill. E Megacillin ein leichtes allergisches Exanthem auftrat, wurde die Megacillinbehandlung nicht weiter fortgesetzt.

Fall 8

Herr H.O., 29 Jahre alt. hatte von Kind auf häufig Anginen, die letzte 3 Monate vor der Krankenhauseinweisung. 8 Wochen nach der Erkrankung verspürte er anhaltende Schmerzen in den Armen und Beinen. Bei der Einlieferung waren die Knie-, Sprung-, Zehen-, Ellbogen-, Hand- und Fingergelenke schmerzhaft geschwollen und die Bewegungen eingeschränkt. Über der rechten unteren Tibiakante war ein Erythema nodosum aufgetreten mit etwa 5markstückgroßer blau-rot-verfärbter Induration. Die Tonsillen waren hypertrophisch und gerötet. Die Blutsenkung normal. Anfangs bestanden subfebrile Temperaturen, die nach 2 Tagen abfielen. Bei einer Leukozytose von 10 200 war das übrige Blutbild unauffällig. Nach 3 Wochen war die Leukozytenzahl auf 6 200 wieder zurückgegangen. Da unter wechselweisen Gaben von Butazolidin und Pyramidon keine Besserung der Beschwerden erreicht wurde, gingen wir auf Prednison über und ließen die chronisch-entzündlichen Tonsillen entfernen. Der Patient erholte sich daraufhin gut. Nach 2-monatiger stationärer Behandlung war er beschwerdefrei.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 23.2.60	ø	62,4	
23.2.- 5.3.60			4 mal 1 Mill. E Megacillin
30.3.60		243,2	
Entlassung: 25.4.60			

Obwohl sich im Rachenabstrich keine haemolytischen A-Streptokokken fanden und der Antistreptolysin-O-Gehalt mit 62,4 E/ml normal war, wurden sicherheitshalber 4 mal je 1 Mill. E Megacillin im Abstand von 3 Tagen injiziert. Bei der 2. Titerkontrolle lag er mit 243,2 E/ml gerade über der Normgrenze.

Fall 9

M.H., eine 40-jährige Patientin, erkrankte 14 Tage vor der Aufnahme mit fieberhaften Glieder- und Halsschmerzen. Es entwickelten sich schmerzhafte rundliche Infiltrationen an den Vorderseiten der Unterschenkel, wie sie für ein Erythema nodosum charakteristisch sind. Eine vorausgegangene Angina war nicht bekannt. Vom Hausarzt wurden Irgapyrin und Penicillin gegeben. Bei der Aufnahme waren beide Sprung- und Kniegelenke sowie das linke Handgelenk gerötet und geschwollen. Der Rachenring war unauffällig. Die Blutsenkung war mit 72/112 mm, die Temperatur mit 38,8° C erhöht. Unter Pyramidon und Butazolidin im Wechsel ließen die Beschwerden allmählich nach, die Temperatur ging zurück, und das Erythema nodosum klang ab. Nach 4 Wochen war auch die Blutsenkung normal. Nach insgesamt 7-wöchiger Behandlung hatte die Patientin keine Beschwerden mehr.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 28.1.60			
29.1.60	Ø	62,4	
1.2. - 8.2.60			3 mal 1 Mill. E Megacillin

8.2.60		249,6	
29.2.60		249,6	
2.3.60	ø		
Entlassung: 14.3.60			

Im Rachenabstrich wuchsen keine haemolytischen Streptokokken der Gruppe-A; der Antistreptolysin-O-Gehalt lag bei 62,4 E/ml. Die Patientin erhielt 3 mal nach je 3 Tagen 1 Mill. E Megacillin. Bei der Kontrolle des Titers nach 10 Tagen wurde ein Anstieg auf 249,6 E/ml festgestellt. Bei der Entlassung hatte er noch die gleiche Höhe.

Fall 10

Herr S.W., 19 Jahre alt, gab zur Anamnese eine Angina 4 Wochen vor der stationären Aufnahme an, die nicht weiter beachtet wurde. Jetzt traten schmerzhafte Rötung und Schwellung der großen Gelenke, sowie des Grund- und Mittelgelenkes und des rechten Zeigefingers auf mit Temperaturen bis 39° C. Der Rachenring war leicht gerötet. Die Blutsenkung war mit 45/75 mm beschleunigt. Wegen des akuten Bildes wurde unter Penicillinschutz Prednison gegeben. Nach 3-wöchiger Behandlung waren die Gelenkbeschwerden und die Temperaturen allmählich zurückgegangen; die Blutsenkung blieb unverändert. Nach Reduzierung des Prednisons traten jedoch erneute Schmerzen und Schwellungen der Gelenke auf, so daß in Verbindung mit Butazolidin die Prednisondosis wieder erhöht werden mußte. Als Herdsanierung wurde tonsillektomiert und ein granulomverdächtiger Zahn extrahiert. Nach 8 1/2 Monaten stationärer Behandlung konnte der Patient nahezu beschwerdefrei entlassen werden. Die Blutsenkung war mit 5/15 mm normal.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 4.4.60			
5.4.60	haemolytische A-Streptokokken	124,0	
14.4.60		30,4	
5.4.-26.6.			28 mal 1 Mill.E Megacillin
15.7.-9.8.			7 mal 1 Mill.E Megacillin
11.8.60	ø	121,6	
22.8.60		60,8	
Entlassung 23.12.60	ø		

Der Antistreptolysin-O-Titer war bei 4-maliger Kontrolle normal. Im Rachenabstrich wurden jedoch haemolytische Streptokokken der Gruppe-A gefunden. Deswegen und zum Schutz bei Prednisongaben wurden insgesamt 35 Mill. E Megacillin verabreicht. Danach zeigten sich keine Streptokokken mehr im Rachenabstrich.

Fall 11

Bei Herrn J.G., 25 Jahre alt, handelte es sich um einen Zustand nach akuter Polyarthritis, die der Patient etwa 8 Wochen vor der Aufnahme durchgemacht hatte. Damals wurde ein Antistreptolysin-O-Gehalt von 2 560 E/ml festgestellt. Jetzt waren keine Beschwerden mehr vorhanden. Zur Anamnese

wurden Scharlach in der Kindheit und häufige Anginen angegeben. Die Ersterkrankung an Polyarthritis lag 16 Jahre zurück. Seitdem traten immer wieder Gelenkbeschwerden auf.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 16.12.60	haemolytische A-Streptokokken	1640,0	1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
13. 1.61	Ø	160,0	
13.1.-16.1.			8 x 200 000 E Ispenoral
Entlassung 16. 1.61			

Bei der Aufnahme wurden im Rachenabstrich haemolytische A-Streptokokken, im Serum ein erhöhter Antistreptolysin-O-Titer von 1 640,0 E/ml nachgewiesen. Darauf erhielt der Patient 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin. Nach einem Monat wurden 8 mal 200 000 E Ispenoral, ein orales Depot-Penicillin, gegeben. Von einer Dauermedikation wurde abgesehen, da die Kontrollen des Rachenabstriches negativ blieben.

Fall 12

Herr E.H., 20 Jahre alt, war an akuter Polyarthritis erkrankt, die ihm bereits 10 Tage Schmerzen in beiden Schulter-, Knie- und Fußgelenken bereitete. Besonders die Fußgelenke waren schmerzhaft geschwollen und in ihrer Bewegung eingeschränkt. Eine Angina war nicht vorausgegangen. Die Blutsenkung war auf 84/124 mm beschleunigt; Temperaturen um 38,8° C. Wir behandelten über 6 Wochen mit insgesamt 660 mg Prednison und 8 Mill. E Megacillin. Nach 8 Tagen war der Patient entfiebert, nach einer weiteren Woche beschwerdefrei. Die Blutsenkung war mit 6/15 mm normalisiert.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 10.10.60			
11.10.60	ø	30,4	
11.-28.10.60			8 mal 1 Mill.E Megacillin
24.10.60		30,4	
4.11.60		121,6	
22.11.60		53,5	
Entlassung 26.11.60			

Haemolytische A-Streptokokken wurden im Rachenabstrich nicht nachgewiesen; der Antistreptolysin-O-Titer war bei mehrfachen Kontrollen nicht erhöht.

Fall 13

Herr K.-H.S., 22 Jahre alt, bemerkte 8 Wochen vor der stationären Einweisung Anschwllungen der linken Zehengelenke, denen schmerzhafte Schwellungen beider Kniegelenke folgten. Es bot sich in der Anamnese kein Anhalt für eine durchgemachte Angina. Bei der Aufnahme waren das linke Sprung- und Großzehengrundgelenk geschwollen; beiderseits bestanden Kniegelenksergüsse. Die Bewegung in den genannten Gelenken war schmerzhaft eingeschränkt. Es war eine Blutsenkungsbeschleunigung von 38/60 mm vorhanden. Temperatur subfebril. Wir behandelten über 6 Wochen mit Prednison (880 mg), Butazolidin (15 g) sowie 6 Mill. E Benzathin-

Penicillin. Die Gelenkergüsse bildeten sich innerhalb von 8 Tagen rasch zurück; nach weiteren 2 Wochen betrug die Blutsenkung 10/27 mm. Die Schmerzen verschwanden aber nur allmählich. Nach 10-wöchiger Therapie konnte Herr S. nahezu beschwerdefrei entlassen werden.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 14.11.60			
15.11.60	ø	30,4	
18.11.60	ø		
22.11.60			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
2.12.60		80,0	
5.12.60			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
16.12.60		53,3	
19.12.60			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
30.12.60	ø	40,0	
14. 1.61	ø	80,0	
16. 1.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
31. 1.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
Entlassung: 1. 2.61			

Im Rachenabstrich waren bei wiederholten Kontrollen keine haemolytischen A-Streptokokken nachweisbar. Der Antistreptolysin-O-Titer verblieb im Normbereich. Sicherheitshalber wurden 5 mal 1,2 Mill. E. Benzathin-Penicillin gegeben.

Fall 14

Frau F.M., eine 61-jährige Patientin, hatte seit 10 Jahren wechselnde Gelenkbeschwerden. Nachdem sie etwa 3 Wochen vor der Krankenhausaufnahme eine Halsentzündung durchgemacht hatte, klagte sie jetzt über verstärkte Schmerzen im rechten Schulter- und Kniegelenk. Hinzu kam eine rheumatische Iritis mit Schmerzen im rechten Auge, Verschlechterung des Sehvermögens, herabgesetzter Pupillenreaktion und Vorderkammertrübung. Die Temperatur war mit 38,3° C erhöht, die Blutsenkung auf 83/125 mm beschleunigt. C-reaktives Protein positiv. Es wurde mit Prednison-Augentropfen, Atropinsalbe und wechselweisen Gaben von Irgapyrin (insgesamt 6 g) und Butazolidin (insgesamt 5,8 g) über 8 Wochen behandelt. Zudem erhielt die Patientin 6 Ampullen Supracillin und 3 mal 1 Mill. E Megacillin. Nach 6 Wochen waren die Gelenkbeschwerden abgeklungen; die Iritis hatte sich völlig zurückgebildet.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 15.9.60			
28.9.60	ø	62,4	
28.9.-3.10.60			6 Ampullen Supracillin
4. - 9.10.60			3 mal 1 Mill.E Megacillin

8.10.60		60,8	
22.10.60		124,8	
Entlassung: 11.11.60			

Es fanden sich keine haemolytischen A-Streptokokken im Rachenabstrich. Der Antistreptolysintiter war bei 3-maliger Untersuchung nicht erhöht.

Akute Nephritis

Bei 9 untersuchten Patienten wurden gefunden:

3 mal nur erhöhte Antistreptolysin-O-Titer.

2 mal nur haemolytische Streptokokken im Rachenabstrich.

2 mal erhöhter Antistreptolysingehalt + haemolytische Streptokokken.

2 mal konnte eine Streptokokkeninfektion nicht nachgewiesen werden.

Fall 1

Herr W.B., 19 Jahre alt, hatte in den vergangenen 2 - 3 Jahren wiederholte Halsentzündungen. 4 Tage vor der Einweisung erkrankte der Patient mit 40^{o} C Fieber an einem Angina-Recidiv. Medikamente wurden nicht eingenommen. Er wurde jetzt wegen einer akuten Nephritis stationär aufgenommen. Die Blutsenkung war auf 80/120 mm beschleunigt, Blutdruck mit 130/80 mm Hg normal. Es bestand keine Temperaturerhöhung mehr; das Blutbild war unauffällig. Beide Nierenlager waren druckschmerzhaft. Im Urin fanden sich reichlich Erythrozyten, Leukozyten und Eiweißopaleszenz. Das Konzentrationsvermögen der Nieren ging nur bis zu einem spezifischen Gewicht von 1020; Harnstoff war mit 60 mg% leicht erhöht, Kreatinin mit 1,6 mg% noch normal. Die Tonsillen waren stark hypertrophisch, entzündlich gerötet und mit grau-grünlich konfluierenden schmierigen Belägen bedeckt. Behandelt wurde mit eiweiß- und salzloser Diät und 11 Mill. E Megacillin.
Nach 8 Tagen war der Harnstoff normalisiert; im Urin traten nur noch vereinzelt Erythrozyten und Leukozyten auf. Die Blutsenkung sank auf 60/108 mm, nach den folgenden 2 Wochen auf 8/22 mm. Bis dahin waren die Lokalveränderungen der Tonsillen zurückgegangen; der Patient klagte aber noch über dumpfe Schmerzen in beiden Nierenlagern. Da es nach einer weiteren Woche zu einem leichten Angina-Recidiv mit

Rötung des Rachenringes kam, wurde unter Penicillinschutz tonsillektomiert. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, die Beschwerden in der Nierengegend verschwanden.

Bei der Entlassung nach 9-wöchigem Krankenhausaufenthalt wurde bis zu einem spezifischen Gewicht von 1026 konzentriert. Im Urin waren noch gelegentlich einzelne Erythrozyten zu finden. Bei der Kontrolluntersuchung 1 1/2 Monate später war eine Einschränkung der Nierenfunktion nicht mehr nachweisbar und der Urinbefund völlig normal.
Die Untersuchungen des Rachenabstriches und Antistreptolysin-O-Titers ergaben folgendes:

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 25.6.60	ø	62,4	
25.6. - 3.7.60			5 mal 1 Mill.E Penicillin
4.7.60	ø	124,8	
16.7.60	ø	249,6	
23.7.60	ø		
23.7. - 28.7.60			3 mal 1 Mill.E Megacillin
1.8.60	ø	121,6	
18.8. - 24.8.60			3 mal 1 Mill.E Megacillin
19.8.60			Tonsillektomie
Entlassung: 29.8.60		124,8	

Obwohl zunächst im Rachenabstrich keine haemolytischen Streptokokken der Gruppe A und im Serum keine Antistreptolysinvermehrung zu finden war, wurde sofort über 1 Woche 5 mal 1 Mill. E Megacillin gegeben. Auch in weiteren mehrfachen Rachenabstrichen waren keine haemolytischen Streptokokken nachweisbar. Der Antistreptolysin-O-Titer stieg auf 249,6 E/ml an. Es wurden noch einmal 3 mal 1 Mill. E Megacillin verabreicht. Der Titer sank 2 Wochen nach der letzten Kontrolle auf 121,6 E/ml. Bei der Entlassung betrug er 124,8 E/ml, nachdem unter Penicillinschutz (3 mal 1 Mill.E Megacillin) tonsillektomiert worden war.

Fall 2

Herr H.G., ein 28-jähriger Patient, erkrankte 8 Tage vor der Krankenhausaufnahme an akuter Nephritis. Es war kein vorausgegangener Infekt aufgefallen. Der Blutdruck war mit 160/110 mm Hg, die Temperatur mit 37,8° C erhöht, die Blutsenkung normal. Außer einer Leukozytose von 12 500 war das Blutbild o.B. Die Nierenlager waren frei und der Rachenring unauffällig. Im Urin 1 ‰ Eiweiß, im Sediment mehrere Erythrozyten, Leukozyten und hyaline Zylinder. In den ersten Tagen stieg der Harnstoff von 80 auf 143 mg%, Kreatinin von 1,12 auf 2,96 mg%. Es wurde mit strenger Bettruhe, salzloser und einweißarmer Diät und 3,6 Mill. E Benzathin-Penicillin behandelt.
Nach einer Woche war die Temperatur, nach einer weiteren der Blutdruck mit 115/75 mm Hg, der Harnstoff mit 20 mg%, Kreatinin mit 1,6 mg% wieder normal. Im Urin keine Eiweißtrübung mehr, aber noch einige Erythrozyten und Leukozyten. Nach 7 Wochen stationärer Behandlung fanden sich im Urinsediment noch einzelne Leukozyten. Es konnte nur bis 1020 konzentriert werden.

Bei der Kontrolle 5 Wochen nach der Entlassung war die Nierenfunktion noch deutlich eingeschränkt (Konzentration bis 1022, Phenolrotausscheidung 26 %). Es bestand keine Retention harnpflichtiger Stoffe. Der Urinbefund und der Blutdruck waren normal.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 21.11.60			
24.11.60	ø	80,0	
9.12.60		160,0	1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
22.12.60	ø	426,6	1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
4. 1.61	ø	80,0	
16. 1.61	ø	32,0	1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
Entlassung: 17. 1.61			

Bei 4-maligen Rachenabstrichen wuchsen keine haemolytischen A-Streptokokken. Der Antistreptolysin-O-Titer stieg von 80,0 E/ml auf 160,0 E/ml innerhalb von 14 Tagen. Dann erhielt der Patient 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin. Nach weiteren 2 Wochen wurde ein Antistreptolysin-O-Gehalt von 426,6 E/ml festgestellt. Es wurde erneut die gleiche Dosis Penicillin verabreicht. Innerhalb des folgenden Monates sank der Antistreptolysin-O-Titer über 80,0 E/ml auf 32,0 E/ml ab. Danach wurde der Patient mit einer prophylaktischen Injektion von 1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin entlassen.

Fall 3

G.E., ein 52 Jahre alter Patient, kam zur Aufnahme mit einer akuten Nephritis und gab zur Anamnese häufige "Erkältungen", Halsentzündungen und schon 3 Monate anhaltende Kreuzschmerzen an, die nach einem unbehandelter Bronchial-

katarrh aufgetreten waren. Jetzt war die Nierengegend beiderseits etwas klopfempfindlich. Rachenring und Lungen o.B. Der anfängliche Blutdruck von 160/110 mm Hg ging nach einer Woche auf 140/90 mm Hg zurück und lag später um 120/80 mm Hg Temperatur, Blutsenkung und Blutbild normal. Der Urin wies 3,5 ‰ Eiweiß auf, das Sediment einige Erythrozyten, Leukozyten und hyaline Zylinder. Harnstoff mit 30 mg% und Kreatinin mit 1,18 mg% waren nicht erhöht. Die Phenolrotausscheidung war mit 28 % pathologisch. Behandelt wurde mit Bettruhe, salzloser, eiweißarmer Diät und 6 Mill. E Benzathin-Penicillin. 4 beherdete Zähne wurden unter Aquacillinschutz extrahiert.

Nach 7-wöchiger Behandlung war die Phenolrotprobe mit 40 % normal und der Patient beschwerdefrei. Nach weiteren 3 Wochen wurde er entlassen. Im Sediment fanden sich noch immer einige Erythrozyten, Leukozyten und hyaline Zylinder; der Eiweißgehalt lag zwischen 2,5 und 4,7 ‰.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 12.12.60			
20.12.60	Ø	2580,0	
22.12.60			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
4. 1.61	Ø	üb.6110	
5. 1.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
19. 1.61	Ø	853,5	
20. 1.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin

3.2.61	Ø	1706,6	
4.2.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
17.2.61	Ø	1706,6	
18.2.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
Entlassung: 21.2.61			

Im Rachenabstrich fanden sich bei wiederholten Kontrollen keine haemolytischen A-Streptokokken. Der Antistreptolysin-O-Titer war gleich zu Anfang mit 2580 E/ml stark erhöht, stieg nach 14 Tagen auf über 6110 E/ml an und sank nach weiteren 2 Wochen auf 853,5 E/ml. Wieder 2 Wochen später war er auf 1706,6 E/ml erhöht. Bei der Entlassung wies der Antistreptolysin-O-Titer noch den gleichen Wert auf. Der Patient erhielt im Abstand von 14 Tagen 5 mal je 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin.

Fall 4

L.H., eine 47-jährige Patientin,hatte in der Jugend eine schwere Angina und mit 37 Jahren eine Nephritis durchgemacht. 4 Wochen vor der Krankenhausaufnahme bekam sie einen fieberhaften Halsinfekt mit bräunlich grauen Belägen auf den Tonsillen, dem kurze Zeit später (Zeitspanne nicht genau erinnerlich) Rückenschmerzen in der Nierengegend folgten. Zu Hause wurden 16 Kapseln Achromycin genommen. Die Patientin kam zur stationären Behandlung mit 38,5° C Temperatur, einem Blutdruck von 180/90 mm Hg, beschleunigter Blutsenkung von 49/80 mm, 0,8 ‰ Eiweiß im Urin, einzelnen Erythrozyten und reichlich Leukozyten im Sediment. Außer einer Leukozytose von 12 500 war das Blutbild sonst o.B. Harnpflichtige Substanzen

wurden nicht retiniert. Die Phenolrotprobe lag mit 30 % an der Grenze der Norm. Beide Nierenlager waren frei. Der Rachen war besonders im Bereich der Tonsillen gerötet. Die Tonsillen selbst waren beiderseits groß, zerklüftet und ohne Beläge. Es wurde mit Diät, Vitamin-B-Komplex, Bettruhe und 3 Mill. E Megacillin behandelt.

Nach einer Woche war der Blutdruck auf 145/90 mm Hg gesunken, der Urinbefund unauffällig, und die Temperaturen hatten sich rasch abfallend normalisiert. Die Blutsenkung ging auf 14/30 mm zurück.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 6.6.60			
7.6.60	haemolytische A-Streptokokken	124,8	
10.-16.6.60			3 mal 1 Mill. E Megacillin
17.6.60	ø	124,8	
Entlassung: 1.7.60			

Da sich im Rachenabstrich haemolytische A-Streptokokken fanden, wurde 3 mal im Abstand von 3 Tagen je 1 Mill. E Megacillin injiziert und damit über 10 Tage ein wirksamer Penicillinspiegel aufrecht erhalten. Danach ließen sich keine Streptokokken mehr nachweisen. Der Antistreptolysin-O-Titer war bei 2-maliger Untersuchung normal.

Fall 5

Bei Herrn S.M., 43 Jahre alt, ging der akuten Nephritis eine unbehandelte fieberhafte Angina 3 Wochen voraus. Der Patient klagte jetzt über Schmerzen im Hals und im Nierenbereich. Der Rachenring war gerötet, die rechte Tonsille vergrößert und zerklüftet. Temperatur 37,7° C, Blutdruck 150/120 mm Hg, Blutsenkung 38/67 mm. Blutbild unauffällig. Im Urin waren 0,3 ‰ Eiweißtrübung vorhanden, im Sediment mehrere Erythrozyten und einzelne Leukozyten. Der Harnstoff war mit 171 mg%, Kreatinin mit 4,6 mg% stark vermehrt. Behandelt wurde mit Bettruhe, eiweiß- und salzfreier Kost und 6 Mill. E Megacillin.

Die Temperatur normalisierte sich rasch. Nach einer Woche waren die Hals- und Nierenschmerzen abgeklungen. Nach weiteren 4 Wochen wurden keine harnpflichtigen Substanzen mehr retiniert. Im Urin traten noch vereinzelt Erythrozyten und Leukozyten auf. Der Blutdruck lag bei 140/90 mm Hg, die Blutsenkung bei 11/32 mm. Die Phenolrotausscheidung war normal. Das Konzentrationsvermögen ging bis 1022. Der Patient wurde in gutem Allgemeinbefinden entlassen.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 2 Monaten war keine Einschränkung der Nierenfunktion mehr festzustellen; der Urinbefund war unauffällig. Der Blutdruck betrug zwischen 150/105 und 165/100 mm Hg.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 7.5.60			
9.5.60	haemolytische A-Streptokokken	30,4	
15.5.-21.5.60			3 mal 1 Mill. E Megacillin

27.5.60	ø		
9.6.-18.6.60			3 mal 1 Mill.E Megacillin
20.6.60	ø		
25.6.60		31,2	
Entlassung: 15.7.60	ø	62,4	

Der Antistreptolysin-O-Titer wurde 3 mal bestimmt und lag jeweils im Normbereich. Im Rachenabstrich wurden haemolytische A-Streptokokken nachgewiesen und deshalb mit 3-tägigem Abstand 3 mal je 1 Mill. E Megacillin gegeben. Danach verschwanden die Streptokokken. Prophylaktisch erhielt der Patient noch einmal die gleiche Dosis Megacillin. Auch bei der Nachuntersuchung nach 2 Monaten wuchsen keine Streptokokken im Rachenabstrich, und der Antistreptolysin-O-Titer war normal.

Fall 6

Herr A.H., 50 Jahre, erkrankte 3 Wochen nach einem eitrigen Schnupfen mit starken Rückenschmerzen und subfebrilen Temperaturen. Der Hausarzt gab Penicillin und wies ihn 14 Tage später mit dem Bild einer akuten Nephritis stationär ein. Das Nierenlager war da nicht mehr schmerzhaft, Rachen und Tonsillen unauffällig. Der Schnupfen war bereits abgeklungen. Der Blutdruck betrug 180/110 mm Hg, die Blutsenkung war mit 55/90 mm beschleunigt. Temperatur und Blutbild normal. Harnstoff mit 63 mg%, Kreatinin mit 2,04 mg% erhöht. Im Urin fanden sich Eiweißopaleszenz, massenhaft Erythrozyten, mehrere Leukozyten und hyaline Zylinder mit Auflagerungen. Die Behandlung wurde mit eiweiß- und salzfreier Kost und vorwiegender Bettruhe durchgeführt. Nach 2 Wochen lag der

Blutdruck zwischen 140/110 und 155/105 mm Hg, die Blutsenkung war mit 30/55 mm rückläufig. Im Urin traten noch mehrere Erythrozyten, vereinzelte Leukozyten und eine geringe Eiweißtrübung auf. Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren nicht mehr erhöht. Nach weiteren 14 Tagen wurde wegen der nun im Rachenabstrich gefundenen haemolytischen A-Streptokokken 1 Mill. E Megacillin verabreicht. Darauf trat etwa 10 Minuten nach der Injektion ein Schnupfen, eine Conjunctivitis, mäßig ausgeprägte Atemnot und eine ausgedehnte Urticaria auf. Nach Prednisongabe gingen die Erscheinungen rasch zurück, der Blutdruck hielt sich bei 145/95 mm Hg. Konzentriert wurde nur bis 1025, und die Phenolrotausscheidung war mit 21 % pathologisch.

Bei der Entlassung des Patienten nach 2 1/2 monatigem Krankenhausaufenthalt war eine Funktionseinschränkung der Nieren nicht mehr vorhanden, Blutdruck und Blutsenkung waren unauffällig, im Urin traten nur noch hin und wieder Erythrozyten auf. Auch bei Nachuntersuchungen nach 8 Wochen bzw. 6 Monaten waren die Nierenfunktion und der Blutdruck in Ordnung.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 12.3.60			
14.3.60	ø	499,2	
9.4.60	haemolytische A-Streptokokken		
13.4.60			1 Mill.E Megacillin (Urticaria Decortin)
20.4.60	ø		
Entlassung: 27.5.60			

Der Antistreptolysin-O-Titer war gleich zu Anfang mit 499,2 E/ml erhöht. Nachdem im 2. Rachenabstrich haemolytische A-Streptokokken wuchsen, wurde 1 Mill. E Megacillin gegeben. Die Streptokokken verschwanden danach. Die nach der Penicillinmedikation aufgetretene Urticaria wurde mit Prednison leicht beherrscht.

Fall 7

H.-J. H., 17 Jahre alt, hatte am 28. Dezember 1960 eine Halsentzündung. 8 Tage später traten erneut Halsschmerzen und Schluckbeschwerden auf mit einer Temperatur von 38,6 Grad. Der Patient wurde außerhalb wegen Verdacht auf Peritonsillarabszess mit Halswickeln und Treupel-Suppositorien behandelt und erhielt dann am 15. Tag nach dem ersten Auftreten der Beschwerden 4 Tage lang je 400 000 E Aquacillin. Dann wurde er am 16.1.61 aus der Behandlung entlassen. Am 20.1.61 kam er zu uns mit Schmerzen in beiden Nierengegenden und Gesichtsödem. Der Rachen war diffus gerötet, die linke Tonsille kirschgroß und die Kieferwinkeldrüsen geschwollen. Der Blutdruck war mit 170/120 mm Hg, die Blutsenkung mit 15/36 mm erhöht. Temperatur normal. Harnpflichtige Stoffe wurden nicht retiniert. Im Urin fanden sich leichte Eiweißtrübung, massenhaft Erythrozyten, einige Leukozyten und mehrere hyaline und granulierte Zylinder. Es wurde mit Diät (salzlos, eiweißfrei) und Bettruhe behandelt.

Nach 3 Tagen ging der Blutdruck auf 130/80 mm Hg zurück und hielt sich weiter zwischen 105/70 und 130/75 mm Hg. Die Blutsenkung war nach 14 Tagen mit 9/24 mm normal. Nach weiteren 5 Wochen wurde unter Penicillinschutz tonsillektomiert. Im Urin fanden sich nur noch einige Erythrozyten. Der Konzentrationsversuch ging bis zu einem spezifischen Gewicht von 1028, die Phenolrotprobe war mit 35 % normal.

Bei einer Kontrolluntersuchung 7 Wochen nach der Entlassung waren die Nierenfunktion, der Blutdruck und die Blutsenkung weiterhin in Ordnung. Im Harn zeigte sich lediglich noch eine geringe Erythrozyturie.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 20.1.61			
21.1.61	haemolytische A-Streptokokken	213,3	
22.1.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
6.2.61	∅	106,6	
7.2.61			1,2 Mill.E Benzathin-Penicillin
15.-17.2.61			Tonsillektomie 3 mal 400 000 E Aquacillin
20.2.61	∅	213,3	
23.2.61			1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin
9.-14.3.61			3 mal 1 Mill. E Megacillin
Entlassung: 27.3.61			
17.5.61	∅	160,0	

Es fanden sich im Rachenabstrich haemolytische A-Streptokokken und im Serum ein gerade erhöhter Antistreptolysin-O-Titer von 213,3 E/ml. Nach der ersten Gabe von 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin waren keine A-Streptokokken mehr nachweisbar. Der Antistreptolysin-O-Gehalt sank auf 106,6 E/ml. Der Patient erhielt sicherheitshalber noch 3,6 Mill. E Ben-

zathin-Penicillin, 1 200 000 E Aquacillin und 3 Mill. E Megacillin. Bei der Nachuntersuchung waren keine Streptokokken im Rachenabstrich vorhanden, und der Antistreptolysin-O-Titer war unauffällig.

Fall 8

Frau P.G., 40 Jahre alt, hatte 2 Wochen vor der stationären Aufnahme eine fieberhafte, unbehandelte "Grippe" und Kreuzschmerzen, denen eine Woche später Anschwellungen der Beine folgten. Aus der Anamnese ergab sich kein Anhalt für eine früher vorausgegangene Angina. Die Patientin wurde jetzt mit einer akuten Nephritis eingewiesen. Der Blutdruck war auf 185/ 90 mm Hg, die Blutsenkung auf 15/40 mm erhöht. Der Rachenring war reizlos. Im Urin fanden sich Eiweißopaleszenz und einige Leukozyten. Harnpflichtige Stoffe wurden nicht retiniert; die Phenolrotprobe war mit 51 % normal. Das Konzentrationsvermögen ging bis zu 1027. Wir behandelten mit Bettruhe, eiweiß- und salzarmer Kost und 3 Mill. E Megacillin. Der Blutdruck fiel bereits nach 5 Tagen auf Werte zwischen 120/70 und 140/80 mm Hg; die Eiweißopaleszenz verschwand. Nach 2 1/2-wöchiger Behandlung konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden.

Datum	Rachenabstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 18.1.60			
29.1.60	Ø	62,4	
29.1.-4.2.60			3 mal 1 Mill. E Megacillin
Entlassung: 5.2.60			

Im Rachenabstrich wurden keine haemolytischen A-Streptokokken nachgewiesen. Der Antistreptolysin-O-Titer war normal. Prophylaktisch erhielt die Patientin 3 mal 1 Mill. E Megacillin.

Fall 9

Frau M.H., 20 Jahre alt, gab zur Anamnese häufige Anginen an. Sie erkrankte 2 Wochen vor der stationären Einweisung erneut an einer Angina, die unbehandelt blieb. Es traten zudem Schmerzen in der linken Nierengegend auf. Jetzt betrug der Blutdruck 150/90 mm Hg, die Blutsenkung war mit 18/45 mm beschleunigt. Im Gesicht und an den Unterschenkeln zeigten sich geringe Oedeme. Der Rachenring war reizlos, beide Nierenlager nicht druckschmerzhaft. Im Urin fanden sich 0,5 ‰ Eiweiß und massenhaft Erythrozyten. Der Harnstoff war mit 23 mg% nicht erhöht. Wir behandelten nach einigen Tee- und Obsttagen mit Bettruhe, salz- und eiweißfreier Diät, 3 Mill.E Megacillin und Achromycin (insgesamt 5 g).

Nach 2 Wochen lag der Blutdruck zwischen 130/90 und 130/80 mm Hg. Im Urinsediment waren noch mehrere Erythrozyten zu finden. Keine Oedeme mehr. Bei der Entlassung nach 3-monatiger Behandlung betrug der Blutdruck 125/80 mm Hg, die Blutsenkung blieb mit 18/40 mm beschleunigt. Eine geringe Erythrozyturie war noch vorhanden. Die Konzentrationsfähigkeit war nicht eingeschränkt, die Phenolrotprobe mit 48 % normal.

Datum	Rachen-abstrich	ASL-O-Titer E/ml	Behandlung
Aufnahme: 19.5.60			
20.5.60	∅	15,2	
20. - 26.5.60			3 mal 1 Mill. E Megacillin

30.5.60		124,8	
3.8.60	Ø	31,2	
8.8.-12.8.60			5 mal 1 g Achromycin
Entlassung: 16.8.60			
Wiederaufnahme:13.10.60			
14.10.60	Ø	15,2	
Entlassung: 21.10.60			

Im Rachenabstrich wurden bei wiederholten Untersuchungen keine haemolytischen A-Streptokokken gefunden. Der Antistreptolysin-O-Titer lag im Bereich der Norm. Es wurden 3 mal je 1 Mill. E Megacillin und 5 mal 1 g Achromycin verabreicht.

Diskussion

Am Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart wurde im Jahre 1960 bei 14 Patienten (bei einem Durchgang von etwa 2 500 Patienten im Jahr) die Diagnose einer akuten Polyarthritis gestellt. Bei diesen 14 Fällen wurde nun nachgeprüft, wie oft sich eine vorausgegangene oder noch vorhandene Streptokokkeninfektion nachweisen ließ. Als Beweis für einen Streptokokkeninfekt haben wir angesehen, wenn sich haemolytische Streptokokken der Gruppe A in der Bakterienkultur vom Rachenabstrich identifizieren ließen oder aber wenn der Antistreptolysin-O-Titer im Serum erhöht war oder deut-

lich anstieg. Als Grenzwert für den Antistreptolysin-O-Titer haben wir 200 E/ml zugrunde gelegt, wie Seite 4 begründet wurde.

Wir erhielten folgendes Ergebnis:

In 9 Fällen war nur der Antistreptolysin-O-Titer erhöht, in 1 Fall waren nur haemolytische Streptokokken der Gruppe A im Rachenabstrich nachweisbar, bei 1 Patienten war der Antistreptolysin-O-Titer erhöht und auch haemolytische Streptokokken der Gruppe A nachweisbar.

Dagegen konnte in 3 Fällen eine Streptokokkenbeteiligung nicht nachgewiesen werden.

Wenn wir trotz unserer kleinen Zahl das Ergebnis in Prozenten angeben, um einen Vergleich mit anderen Untersuchern zu haben, so wurde in 78 % der Fälle mit akuter Polyarthritis eine Streptokokkeninfektion nachgewiesen. Diese Häufigkeit entspricht den Ergebnissen in der Literatur. STOLLERMANN, CHRIST, COBURN und YOUNG u.a. haben in 50 bis 86 % ihrer Fälle eine Streptokokkeninfektion als Vorerkrankung bei akuter Polyarthritis nachweisen können.

Auffallend sind die großen Schwankungen in den Angaben der Literatur über die Frage, wie oft Streptokokkeninfektionen als Vorerkrankung bei akuter Polyarthritis nachgewiesen wurden. Bei den zitierten Autoren schwanken sie zwischen 50 und 86 %. Noch größer ist die Differenz bei den Angaben über die Häufigkeit der akuten Polyarthritis überhaupt. FRIEDBERG gibt an, daß in großen allgemeinen Krankenhäusern in Europa bei 5 bis 7 % und in Skandinavien nur bei 2 bis 3 % der Patienten die Diagnose akute Polyarthritis gestellt wird.

Die Ursache der aufgezeigten statistischen Differenzen liegt wohl in erster Linie darin, daß sich die klinische Diagnose einer akuten Polyarthritis in manchen Fällen nicht zweifelsfrei stellen läßt. Auch unter Berücksichtigung aller differentialdiagnostischen Kriterien bleibt immer wieder eine Unsicherheit in der Diagnose bestehen. Nach STOLLERMANN sind "die diagnostischen Grenzen eines Rheumafiebers unscharf, und

oft ist seine Abgrenzung gegenüber anderen Krankheiten unmöglich. Die Diagnose muß daher willkürlich und empirisch bleiben." Ein deutlicher Unterschied in der diagnostischen Auffassung zwischen der anglo-amerikanischen und der deutschen Literatur ist ohne weiteres im Problem der chronischen Polyarthritis erkennbar. Im amerikanischen Schrifttum findet man die Trennung in eine primär und sekundär chronische Polyarthritis meist nicht. In Deutschland ist sie geläufig.

Diese sogenannte recidivierende sekundär chronische Polyarthritis ist in diesem Zusammenhang aber deshalb erwähnenswert, weil sie ätiologisch und ihrem Verlauf nach zum Formenkreis des rheumatischen Fiebers gehört. BEHREND u.a. haben erst kürzlich wieder darauf hingewiesen, daß die sekundär chronische Polyarthritis mit zunehmendem Alter immer mehr der primär chronischen Polyarthritis ähnelt. Von diesen Autoren wurde die Problematik des "chronischen Streptokokken-Rheumatismus" und seine Abgrenzung von der primär chronischen Polyarthritis ausführlich diskutiert.

Schließlich hat auch die angewandte Laboratoriumstechnik zum Nachweis der Streptokokken einen Einfluß auf die Ergebnisse

Aus diesen Erörterungen kann man folgern, daß die Differentialdiagnose der akuten Polyarthritis in Zweifelsfällen jeweils nach der diagnostischen Auffassung des Autors entschieden wird und daß die Statistiken der einzelnen Autoren wegen der uneinheitlichen Auffassung nur bedingt vergleichbar sind.

Wir haben unseren klinischen Diagnosen die Kriterien zugrunde gelegt, die etwa denen von JONES entsprechen und von STOLLERMANN modifiziert wurden.

Es sollen zunächst die 3 Fälle näher betrachtet werden, bei denen eine Streptokokkeninfektion nicht nachweisbar war und bei denen deshalb Zweifel an der Diagnose einer akuten Polyarthritis aufkommen könnten.

Beim Fall 12, dem 20-jährigen Mann E.H., war ohne klinisch erkennbare Vorerkrankung eine Rötung und Schwellung beider Fußgelenke, Fieber bis 38,8° C und eine Beschleunigung der Blutsenkung auf 84/124 mm aufgetreten. Eine Endocarditis ließ sich nicht nachweisen, vielleicht wurde sie durch die sofort einsetzende Prednisonbehandlung vermieden. Obwohl also eine Endocarditis nicht auftrat, haben wir trotz des fehlenden Streptokokkennachweises das Krankheitsbild als akute Polyarthritis aufgefaßt, da sich als Hauptkriterium die Polyarthritis, als Nebenkriterien das Fieber und die Blutsenkungsbeschleunigung fanden.

Ähnlich liegt der Fall 13, des 22-jährigen K.-H.S. Ohne klinisch erkennbare Vorerkrankung trat die Polyarthritis mit Entzündung des Zehengrundgelenks und des Sprunggelenks links sowie beider Kniegelenke auf. Die Blutsenkung war auf 38/60 mm beschleunigt, die Temperatur aber nur subfebril. Auch hier trat unter Prednison- und Butazolidinmedikation eine Endocarditis nicht auf. Auch hier haben wir trotz der fehlenden Streptokokkeninfektion die Diagnose einer akuten Polyarthritis gestellt.

Beim Fall 14 dagegen handelt es sich um die 61-jährige Frau S.M. Sie hatte eine Halsentzündung, der 3 Wochen später Schmerzen im rechten Schulter- und Kniegelenk folgten, die mit Fieber um 38,3° C und einer Beschleunigung der Blutsenkung auf 83/125 mm einhergingen. Das C-reaktive Protein war positiv. Eine Iritis rheumatica kam dazu. Auf Butazolidin und Irgapyrin trat eine rasche Besserung ein. Ein Streptokokkeninfekt ließ sich nicht nachweisen, es entwickelte sich auch keine Endocarditis.

Bei Patienten, die über 25 Jahre alt sind, ist bei der Diagnose einer akuten Polyarthritis große Skepsis am Platze. Auch hat sich hier ein Vitium cordis nicht entwickelt. Die Iritis rheumatica gibt für die Eingruppierung keinen sicheren Hinweis. So könnte man in erster Linie auch an ein sogenanntes Rheumatoid denken. Auf Grund des guten Ansprechens auf

Butazolidin bzw. Irgapyrin halten wir aber doch eine subakute Verlaufsform einer akuten Polyarthritis für wahrscheinlich. Eine ganz sichere Diagnose ließ sich jedoch in diesem Falle nicht stellen.

Bei den 11 Fällen von akuter Polyarthritis, bei denen eine Streptokokkeninfektion nachweisbar war, war 5 mal eine klinisch erfaßbare Streptokokkeninfenktion nicht vorausgegangen. Die übrigen gaben in der Vorgeschichte einen Infekt an, der einem Streptokokkeninfekt entsprechen könnte.

Mit Antibiotika vorbehandelt worden ist von diesen 11 Patienten nur einer; es ließ sich nicht mehr feststellen, ob er ausreichend lange Penicillin bekommen hatte.

Bei den 9 Erkrankungen an akuter Nephritis des Jahres 1960 konnten wir 7 mal eine Streptokokkeninfektion als Vorerkrankung nachweisen.

3 mal war der Antistreptolysin-O-Titer erhöht,

2 mal waren nur haemolytische Streptokokken im Rachenabstrich nachweisbar,

2 mal waren gleichzeitig mit einem erhöhten Antistreptolysin-O-Gehalt auch haemolytische Streptokokken im Rachenabstrich. Dagegen konnte

2 mal ein Streptokokkeninfekt nicht nachgewiesen werden.

Bei unserer kleinen Zahl von Fällen haben wir also in 77 % eine Streptokokkeninfektion gefunden. Die entsprechenden Zahlen in der Literatur liegen bei 84 bis 94 % (SEEGAL, CHRIST, VINOGRADOV und JARESKO), also noch etwas höher als unsere. Auffallend ist, daß die Schwankungsbreite bei der akuten Nephritis in den Literaturangaben nur etwa 10 % beträgt, im Gegensatz zur akuten Polyarthritis, bei der sie bei 36 % liegt. Wir halten für wahrscheinlich, daß dies z.T. damit zusammenhängt, daß die akute Nephritis ein schärfer umrissenes Krankheitsbild ist, das weniger differenti-

aldiagnostische Schwierigkeiten macht, als die akute Polyarthritis.

Bei den Nephritis-Fällen ist noch zu erwähnen, daß 5 Patienten vor der Erkrankung an der akuten Nephritis eine Angina durchgemacht hatten. Ein Patient hatte 16 Kapseln Achromycin zu Hause erhalten. Ein anderer Patient gab zwar keine Angina, aber einen eitrigen Schnupfen 3 Wochen vor der Nephritis-Manifestation an, der mit Penicillin behandelt worden ist. Es war aber nicht mehr festzustellen, ob die Dosis ausreichend war. Die übrigen aufgeführten Fälle zeigen, daß keiner von ihnen ausreichend mit Penicillin vorbehandelt wurde. In diesem Zusammenhang ist besonders erwähnenswert der 17-jährige Patient H.-J.H. (Fall 7). Bei ihm entwickelte sich 8 Tage nach einer Angina, die mit Halswickeln und Treupel-Suppositorien behandelt wurde, ein Tonsillarabszess mit Temperaturen um 38,6° C. Erst am 15. Tag der Angina erhielt der Patient 4 Tage je 400 000 E Aquacillin. Der Abszess bildete sich zurück, der Patient wurde aus der Behandlung entlassen. 5 Tage später traten ein Gesichtsoedem und Schmerzen in der Nierengegend auf. Im Urin fanden sich Eiweiß, Erythrozyten und Zylinder, Blutdruck 170/120 mm Hg. Im Rachenabstrich waren haemolytische Streptokokken nachweisbar, der Antistreptolysintiter betrug 213 E/ml. Auf die Gabe von 1,2 Millionen E Benzathin-Penicillin verschwanden die Streptokokken im Rachen. Die Behandlung der Nephritis dauerte insgesamt 4 Monate.

Dieser Fall zeigt, daß nach einer nur 4-tägigen Penicillinbehandlung immer noch haemolytische Streptokokken im Rachen vorhanden sein können.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß bei uns in derselben Häufigkeit Streptokokkeninfektionen als Vorerkrankungen der akuten Polyarthritis und der akuten Nephritis nachgewiesen werden können, wie sie die amerikanischen Autoren angeben. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß sich in dieser Beziehung die amerikanischen Verhältnisse von den

unseren nicht grundsätzlich unterscheiden. Damit sind die amerikanischen Erfahrungen mit der antibiotischen Therapie der Streptokokkeninfektionen auch für uns weitgehend gültig.

Unsere Untersuchungen haben wiederum gezeigt, daß es dringend geboten ist, jede Streptokokkeninfektion möglichst frühzeitig und ausreichend lange mit Penicillin zu behandeln.

Prophylaktisch sollte bei jedem, der eine Polyarthritis durchgemacht hat, entweder eine Dauerbehandlung mit Penicillin durchgeführt werden oder mindestens bei jedem, auch dem leichtesten, Infekt Penicillin gegeben werden, um ein Recidiv einer Polyarthritis zu verhindern. Im Gegensatz dazu erscheint dies bei der Nephritis nicht notwendig, denn die für diese Erkrankung ursächliche Infektion mit A-Streptokokken vom Typ 12 oder 4 hinterläßt eine typenspezifische Immunität. Die Gefahr eines Recidivs einer akuten Nephritis ist daher wesentlich geringer.

Zusammenfassung

Es sollte festgestellt werden, in welcher Häufigkeit Infektionen mit haemolytischen Streptokokken der Gruppe A als Vorerkrankung bei akuter Polyarthritis und akuter Nephritis im Jahre 1960 am Karl-Olga-Krankenhaus in Stuttgart nachgewiesen werden konnten.

Zur Diagnose eines abgelaufenen oder noch bestehenden Streptokokkeninfektes dienten der Nachweis haemolytischer Streptokokken im Rachenabstrich und der Antistreptolysintiter im Serum.

Bei 14 Fällen mit akuter Polyarthritis, von denen 2 zudem ein Erythema nodosum zeigten, wurde 11 mal, bei 9 Fällen mit akuter Nephritis 7 mal eine vorausgegangene Streptokokkeninfektion nachgewiesen.

Unsere Ergebnisse, die in 77 bis 78 % den Nachweis der Streptokokkenbeteiligung bei akuter Polyarthritis und bei akuter Nephritis zeigen, unterscheiden sich damit nicht wesentlich von denen der amerikanischen Literatur, wo zu 50 bis 94 % der Streptokokkennachweis bei den erwähnten Erkrankungen angegeben wird.

Es wird besonders auf die Problematik der Diagnose "akute Polyarthritis" eingegangen, die in vielen Grenzfällen nicht eindeutig zu stellen ist und dann je nach der diagnostischen Auffassung des Untersuchers entschieden wird. Durch die verschiedenen diagnostischen Auffassungen wird der Vergleichswert verschiedener Statistiken beeinträchtigt. Trotzdem dürften die im amerikanischen Schrifttum niedergelegten Erfahrungen mit der antibiotischen Therapie bei Streptokokkeninfekten auch für Deutschland zutreffen, nämlich bei jeder Streptokokkenerkrankung, insbesondere bei der Streptokokkenangina, möglichst frühzeitig mindestens 10 Tage lang einen wirksamen Penicillinspiegel aufrecht zu erhalten.

Literatur

Allen,A.C.	The Kidney.Grune & Stratton, New York 1951
Addis,T.	Bull.Johns Hopkins Hosp. 49, 203 (1931). Glomerular Nephritis. New York, Mc Millan 1948
Behrend,T., Hartman,F. und Deicher,H.	Dtsch.med.Wschr. 87, S.944 (1962)
Bouillaud,J.	Traité clinique des maladies du coeur 1835 Traité clinique du Rhumatisme 1840
Breese,M.B.	J.Amer.Med.Ass 152, 10 (1935)
Broch,L.L.	J.Clin.Invest. 32, 630 (1953)
Broglie,M.	in H.Dennig, Lehrb.Inn.Med. (1961) Georg Thieme Stuttgart
Büchner,F.	Spezielle Pathologie, Urban & Schwarzenberg, München 1956
Catanzaro,F.J., Stetson,C.A. Morris,A.J. u. Mitarb.	Amer.J.Med. 17, 749 (1954)
Cavelti,P.A. & Cavelti,E.	Arch.Path. 39 (1945)
Christ,P.	Erg.Inn.Med.Kinder 11, (1959) Arb.Paul-Ehrlich-Inst. H.51, (1954) Klin.Wschr. 39, S.1097 (1961)

Coburn,A.F.	The Factor of Infection in the Rheumatic State. Baltimore: Williams & Wilkins 1931
Coburn,A.F.	Quart.Bull.Northwest.Med. School 26, 250 (1952)
Coburn,A.F. & Pauli,R.H.	J.Immunol. 29, 515 (1935) J.Clin.Invest. 14, 769 (1935)
Coburn,A.F. & Young,D.C.	The Epidemiology of Hem.Streptococcus Baltimore 1949
Collis,W.R.F.	Lancet 1931 I, 1341
Dennig, H. und Schmid,S.	Dtsch.med.Wschr. 43, 1926 (1959)
Denny,F.W. u. Mitarb.	J.A.M.A. 143, 151 (1957)
Dessny,F.W.	Amer.J.Med.Ass. 143, 151 (1950)
Dortmann,A. & Küster,F.	Kinder. Praxis 11, (1957)
Ehrström,M.C.	Acta Med.Scand. 106, 182 (1941)
Evans,J. & Pitt,A.	Proc.Roy.soc.Med. 43, 195 (1950)
Feinstein,A.R., Petersdorf,R.G. & Browder,A.A.	J.Pediat. 58, Nr. 2, 164 (1961)
Friedberg,Ch.K.	Erkrankungen des Herzens, Stuttgart 1959
Höring,F.O. & Hoppe,G.	Münchn.med.Wschr. 42, 2030 (1960)
Jones,T.D. u. Mitarb.	Committee on Prv. of Rheum. Fever Mod.Med.Minneapolis 23, 105 (1955)

Kalbak,K.	Experim.og klin. + undersØgelser ovar O-Streptolysin og forekomsten af O-antistreptolysin i. serum. Kopenhagen 1942
Kay,C.F.	J.exp.Med. 72, 559 (1940)
Kerpel- Fronius,Ö. u.Mitarb.	Acta med.Acad.sc.hung. 3, 83 (1952)
Klinge,F.	Beitr.path.Anat. 83, 185 (1929) Der Rheumatismus.Erg.Path. 27, 1 und 96 (1933)
Lancefield,R.C.	Harvey Lect. 36, 251 (1940-41)
Löhlein,M.	Über die entzündl.Veränderungen der Glomeruli d.menschl.Niere, Leipzig,S.Hirzel, 1907
Longcope,W.T.	Bull.Johns Hopkins Hosp. 49, 335 (1926)
Masugi,M.	Klin.Wschr. 373, (1935)
Mortimer,E.A., Rammelkamp, C.H.	Circulation 14, 1144 (1956)
Pirquet,C. von	Erg.Inn.Med. 5, 459 (1910)
Rammelkamp,C.H. et al.	in L.Thomas,Rheumazic Fever, Minneapolis (1952)
Rammelkamp,C.H.	Amer.Int.Med. 43, 511 (1955)
Rammelkamp,C.H. & Weaver, R.S.	J.Clin.Invest. 32, 345 (1953)
Rantz,L.A.	Arch.intern.Med. 87 (1951)
Reubi,F.	Nierenkrankheiten,Med.Verlag H.Huber, Bern 1960

Rössle,R.	Klin.Wschr. 769, (1935), 804, (1936) Virchows Arch.288, 780 (1935); 191, 1 (1933)
Schick,B.	Jahrb.Kinderheilk. 65, (1907)
Schmid,F.	Med.Mitteilungen 21, 1 (1960)
Schmid,S.	Inaug.Diss., Tübingen, (1959)
Schupp,E.	Therap.Berichte 1, 28 (1960)
Schwentker,F. & Comploier, F.C.	J.exp.Med. 70, 223 (1939)
Seegal,D.	Amer.J.Med. 7, 382 (1949)
Stetson,C.A., Rammelkamp, C.H., Krause,R.M. u. Mitarb.	Medicine 34, 431 (1955)
Stollermann,G.H.	M.Clin.North.Amer. 41, 133 (1957) Amer.J.Med. 17, 757 (1954) Amer.J.Med. 20, 163 (1956) Docum.Geigy, Acta rheumatol. 17, (1960).
Todd,E.W.	J.exp.Med. 55, 267 (1932)
Vinogradov & Jaresko (Vornamen nicht angegeben)	Klin.Med.Wien; 38, 8 (1960)
Wannemaker,L.W. u. Mitarb.	Amer.J.Med. 10, 673 (1951)
Weintraud,W.	Berl.Klin.Wschr. 30 (1913)
Wertheim,A., Lyttle,D.J., Loeb,E.N. u. Mitarb.	J.Clin.Invest. 32, 359 (1953)

Herrn Professor Dr. med. H. DENNIG danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 27. April 1934 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Friedrich Rüppel und seiner Ehefrau Johanna, geborene Kersting, in Dortmund geboren. Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Grundschule in Dresden und Osnabrück, von 1945 bis 1954 die Mädchenoberschule der Ursulinen in Osnabrück-Haste. Dort legte ich 1954 das Abitur ab. Nach zwei Semestern naturwissenschaftlichen Studiums an den Universitäten Münster und Freiburg wechselte ich zur medizinischen Fakultät über und machte nach fünf vorklinischen Semestern das Physikum in Tübingen. Sechs klinische Semester studierte ich an den Universitäten in Innsbruck, Kiel und Tübingen. In Tübingen bestand ich am 24.Februar 1961 das Staatsexamen.

Seit dem 20. Januar 1960 bin ich verheiratet mit Dr. phil. Norbert Schmid, Studienassessor am Gymnasium Saulgau.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1.April 1961. Ich war bis 15.Juli 1961 an der inneren Abteilung des Karl-Olga-Krankenhauses Stuttgart, bis 31.Dezember 1961 am Kreiskrankenhaus Saulgau und bis 30.April 1962 am Stadtkrankenhaus Schwenningen/N. tätig. Seit 15.Mai 1962 arbeite ich im Kreiskrankenhaus Riedlingen.